

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

REC'D 26 APR 2004

WIPO

PCT

COPIE OFFICIELLE

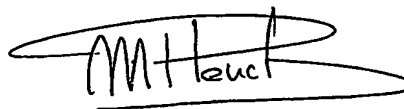
Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 07 AVR. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)



Martine PLANCHE

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 • W / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE 20 JAN 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0300578 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 20 JAN, 2003		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Cabinet ARMENGAUD AINE 3, Avenue Bugeaud 75116 PARIS	
Vos références pour ce dossier (facultatif) CP/AC 60.858-1745			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) SYSTEMES POUR MICROENCAPSULATION ET LEURS APPLICATIONS			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.)	
Prénoms			
Forme juridique		Etablissement Public	
N° SIREN		_____	
Code APE-NAF		_____	
Domicile ou siège	Rue	3, rue Michel Ange	
	Code postal et ville	75 116 PARIS CEDEX 16	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

REMISE DES PIÈCES
DATE **20 JAN 2003**
LIEU **75 INPI PARIS**
N° D'ENREGISTREMENT **0300578**
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)			
Nom	PEAUCELLE		
Prénom	Chantal		
Cabinet ou Société	Cabinet ARMENGAUD AINE		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	92-1189		
Adresse	Rue	3, Avenue Bugeaud	
	Code postal et ville	[7 5 1 1 1 6] PARIS	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)	01-45-53-05-50		
N° de télécopie (facultatif)	01-45-53-80-21		
Adresse électronique (facultatif)	armengau@club-internet.fr		
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG [] [] [] [] []	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Mandataire : Chantal PEAUCELLE Le 20 janvier 2003		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. GUICHET	

Systèmes pour microencapsulation et leurs applications

L'invention a pour objet des systèmes pour l'encapsulation de substances d'intérêt et leurs applications.

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microbilles individualisées constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active. Les microbilles, encore appelées microparticules, présentent une taille comprise entre 1 μm et plusieurs mm et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en poids) de matière active. Les matières actives sont d'origine très variée : principes actifs pharmaceutiques, actifs cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, microorganismes, cellules ou encore catalyseurs de réactions chimiques. Les matériaux enrobants sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, hydrophobes ou hydrophiles, ou des lipides.

Les microbilles préparées à partir de matériaux polymères hydrophobes sont généralement préparées par des techniques de séparation de phase (coacervation ou extraction-évaporation de solvant) ou par polymérisation ou polycondensation. Les techniques de séparation de phase utilisent généralement des solvants organiques qui présentent un certain nombre d'inconvénients : élimination dans l'atmosphère, rémanence au sein des systèmes galéniques, dénaturation de certaines molécules microencapsulées. Les méthodes par polymérisation ou polycondensation, si elles possèdent l'avantage de ne pas utiliser de solvant, présentent l'inconvénient d'utiliser des matériaux très réactifs capables de réagir avec les substances encapsulées au sein des microbilles. Enfin, la plupart des matériaux composant ces matières premières sont des substances synthétiques dont la nocivité pour l'environnement ou l'organisme n'est pas toujours connue.

Les microbilles formées à partir de matériaux polymères hydrophiles sont généralement préparées par des techniques de gélification ou de coacervation. Cette technique qui permet d'encapsuler des molécules sous forme liquide ou solide est basée sur la désolvatation de macromolécules conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution. En général, avec les polymères hydrophiles, on procède à une coacervation complexe où la désolvatation s'effectue sur deux polymères. Elle peut s'effectuer par exemple par ajustement du pH de la solution contenant les polymères de manière à ce que les charges positives du premier polymère équilibrent les charges négatives du second formant une précipitation et un enrobage des matériaux à encapsuler. La membrane gélifiée est ensuite réticulée par du glutaraldéhyde. Cette technique s'adresse surtout à des matériaux lipophiles (huiles végétales ou minérales, huiles essentielles). Les microbilles peuvent être préparées par gélification ionique. Dans ce cas, une solution d'alginate ou de pectinate de sodium est injectée (par prilling) dans une solution de chlorure de calcium. Au contact de cette solution, les gouttes gélifient formant des microbilles.

En ce qui concerne l'utilisation de matériaux lipidiques, la microencapsulation s'effectue par gélification thermique. Ce procédé appelé " hot melt " repose sur la fusion du matériau d'enrobage. La matière active à encapsuler est dissoute ou dispersée dans ce matériau fondu. L'ensemble est émulsionné dans une phase dispersante dont la température est maintenue supérieure à la température de fusion de l'enrobage. La solidification des globules dispersés est obtenue en refroidissant brutalement le milieu.

A côté de ce type de microencapsulation particulière, on distingue les phases molles (micelles, liposomes, sphérulites, microémulsions, émulsions...) et l'encapsulation moléculaire (cyclodextrines).

Les travaux des inventeurs dans ce domaine ont montré qu'il était possible de former de nouveaux systèmes utilisables pour piéger des substances d'intérêt par simple agitation orbitale, à température ambiante ou voisine de l'ambiante, à partir de composés capables d'interagir avec des substances huileuses.

L'invention a donc pour but de fournir de nouveaux systèmes pour la microencapsulation de grande stabilité au stockage, possédant notamment une sensibilité élevée au cisaillement, ce qui permet de libérer facilement leur contenu.

L'invention a également pour objet les applications de ces systèmes, en particulier en thérapeutique, en cosmétique et dans le domaine alimentaire.

Les systèmes pour microencapsulation de l'invention sont caractérisés en ce qu'ils sont élaborés à partir de substances huileuses et de sucres, et forment un ensemble essentiellement organisé.

Cette organisation correspond plus particulièrement à des empilements de structures cristallines. Des systèmes de ce type présentent par exemple une organisation en structures cristallines de type hexagonal ou pseudo-hexagonal.

Le terme « sucre », tel qu'utilisé dans la description et les revendications, désigne des poly-et/ou des oligosaccharides, et/ou des amidons, et/ou leurs dérivés.

Dans un mode préféré de réalisation de l'invention, lesdits sucres sont des oligosaccharides et, en particulier, des cyclodextrines et leurs dérivés.

La cyclodextrine α est particulièrement avantageuse compte tenu de son aptitude à former des complexes d'inclusion avec des substances huileuses.

Dans d'autres modes de réalisation de l'invention, lesdits sucres sont des polysaccharides, comme l'amidon.

Les différents sucres et substances huileuses ci-dessus correspondent à des molécules naturelles ou synthétiques.

Les substances huileuses entrant dans la composition des systèmes de l'invention sont liquides et sont capables de
5 former la phase huileuse d'une émulsion. On citera plus spécialement les huiles ou leurs composants. Il s'agit notamment d'acides gras, de mono-, di- ou tri-glycérides.

Des huiles appropriées comprennent des huiles végétales, comme l'huile de soja, de germe de blé, d'avocat ou d'amande
10 douce, ou des huiles animales, comme l'huile d'onagre, des huiles synthétiques ou minérales.

Dans les systèmes définis ci-dessus, les substances huileuses peuvent être à l'état dispersé et/ou sous forme de complexes d'inclusion, par exemple avec les cyclodextrines et,
15 en particulier, la cyclodextrine α .

Des substances d'intérêt peuvent être piégées dans lesdites substances huileuses.

L'invention vise donc les systèmes renfermant, en outre, une ou plusieurs substances d'intérêt choisies parmi des
20 substances n'affectant pas l'organisation de l'ensemble et sa stabilité.

Ces substances d'intérêt sont des substances hydrosolubles ou des substances liposolubles.

L'invention permet avantageusement de formuler des
25 molécules fragiles, sensibles à l'oxydation ou à la lumière, ou pouvant être dénaturées par les méthodes d'encapsulation classiques, qui font appel à des solvants organiques, et/ou des tensio-actifs, dont l'extraction totale est difficile, voire impossible, à une température élevée, ou encore à des
30 cisaillements trop importants.

Selon un mode de réalisation de l'invention, les systèmes
~~de l'invention se présentent notamment sous forme de billes~~
solides à structure pleine. De telles billes présentent, de manière générale, une granulométrie du micron à plusieurs

millimètres, notamment de 0,1 à 5 mm, en particulier de 0,5 à 3 mm.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, les systèmes se présentent sous forme de phases compacte ou fluide.

Ces différents systèmes peuvent être également séchés, lyophilisés, mis en suspension dans un milieu aqueux ou non aqueux, liquide ou gélifié.

Sous forme de billes séchées, lyophilisées ou non, les systèmes de l'invention peuvent être introduits dans des gélules.

L'invention vise également un procédé de préparation des systèmes définis ci-dessus.

Ce procédé est caractérisé en ce qu'il comprend les étapes

- d'addition de substances huileuses à une solution ou suspension aqueuse d'un sucre capable d'interagir avec lesdites substances huileuses en formant les systèmes de l'invention ;

- d'agitation modérée du milieu, à une température de 15 à 40° C, de préférence de 18 à 37° C, plus particulièrement de 20 à 25° C, et de récupération des systèmes formés.

L'agitation est réalisée dans des conditions de vitesse et de durée permettant d'obtenir des billes solides de structure pleine, ces dernières étant récupérées, lavées et éventuellement séchées ou lyophilisées. En variante, l'agitation est arrêtée avant la formation de ces billes, et les phases intermédiaires sont récupérées, plus spécialement la phase compacte définie plus haut.

Pour améliorer la solubilité des molécules d'intérêt, on peut prévoir d'utiliser un co-solvant.

De manière avantageuse, ce procédé ne fait appel ni à l'utilisation de solvants organiques, ni à une étape de chauffage, ni à une consommation importante d'énergie, ce qui

constitue une avancée de grand intérêt dans le domaine de l'encapsulation.

On notera que ce procédé de fabrication des billes ne nécessite pas d'appareillages spéciaux pour la fabrication, tels que des turbines, des homogénéiseurs, des hottes spécifiques. L'agitation requise pour former les billes ne consomme que très peu d'énergie. Le procédé de fabrication ne fait pas intervenir de solvants organiques ni de tensio-actifs, ce qui représente un avantage en terme de sécurité.

Les matériaux mis en jeu pour la formation des billes et des phases intermédiaires sont non toxiques et biodégradables (substances huileuses, sucres). Il est possible de former des billes avec ces sucres, notamment les poly et oligosaccharides, et en particulier les cyclodextrines sans réticulation. Les matériaux utilisés sont disponibles facilement sur le marché et à un coût modéré.

L'invention fournit ainsi des moyens de grande simplicité et de faible coût pour fabriquer de nouveaux systèmes utilisables dans de nombreux secteurs de l'industrie.

L'invention vise en particulier leur application en thérapeutique où ils permettent notamment d'encapsuler des principes actifs de médicaments et constituent de nouvelles formes galéniques ou toute forme intermédiaire utilisables dans la réalisation d'autres formes d'administration (gélules, granules, compacts...) pour une administration par voie orale. Les principes actifs encapsulés selon l'invention peuvent être également administrés par voie cutanée et sur les muqueuses.

L'invention vise également notamment leur application en cosmétique pour l'encapsulation de substances actives en cosmétologie et/ou de pigments et/ou de colorants et/ou des produits naturels ou synthétiques entrant dans la composition de parfums, arômes, fragrances. L'utilisation des systèmes permet ainsi de réaliser de nouvelles formulations, utilisables, par exemple, comme produits de maquillage. Des

formes et présentations telles que des compacts, sticks de billes, gels fluides de billes, billes de bain ou autres peuvent être ainsi élaborées.

Une autre application d'intérêt concerne le domaine
5 alimentaire. Des nouvelles formulations de produits diététiques, aliments ou alicaments peuvent être préparées.

On notera que, dans ces applications, les systèmes présentent l'avantage de masquer les odeurs ou les goûts désagréables.

10 On citera encore l'application des systèmes de l'invention dans les industries agronomiques, par exemple pour l'encapsulation de pesticides, ou des peintures contenant des pigments minéraux ou organiques utilisant différents types de
15 liants (à l'eau, à l'huile...) sous forme liquide ou de pâte, peinture à l'état sec (crayons, pastels, poudre particulée...) enduits gras.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront donnés dans les exemples qui suivent qui se rapportent à des modes de réalisation de l'invention mettant en jeu, à
20 titre illustratif, la cyclodextrine α , en tant qu'oligosaccharide, et des huiles végétales ou animales, comme substances huileuses.

Dans ces exemples, il sera fait référence aux figures 1 à 5, qui représentent, respectivement,

25 - les figures 1a à 1c : des photos en microscopie électronique à balayage sur des billes entières avant lyophilisation (figure 1a), lyophilisées (figure 1b) : (Gx30) et sur leur surface (Gx625) (Figure 1c) ;

30 - les figures 2a et 2b : des photos en microscopie électronique à transmission d'une cryofracture de billes (Gx30000) (figure 2a) ; la partie zoomée (Gx78000) (figure 2b) ;

- les figures 3a à 3c : une photo de cristaux observés en microscopie optique (Gx650) (Figure 3a) ; une photo en

microscopie optique confocale de coupes semi-fines de billes
marquées au Rouge Nil incluses en résine, image en
transmission (Gx64) (figure 3b), et une photo en microscopie
électronique à balayage de cristaux après extraction à
5 l'isopentane (Gx4000) (figure 3c).

Exemple 1 : formation de billes à partir de cyclodextrine
 α et d'huiles végétales.

Dans une première étape, on introduit dans un flacon de la
10 cyclodextrine (α -CD) (3 à 6 % m/m) solubilisée ou non dans une
phase aqueuse représentant 67 à 82 % de la masse totale. Une
phase huileuse formée d'huile de soja (15 à 30 % m/m) est
ajoutée à la surface de l'eau. Le pH de la phase aqueuse peut
être ajusté de pH 2 à 9,3. La molécule à encapsuler peut être
15 additionnée à l'une des deux phases : une molécule
hydrosoluble peut être ajoutée dans la phase aqueuse et une
molécule liposoluble peut être ajoutée à la phase huileuse. Le
flacon est alors bouché, puis mis sous agitation (ROTATEST,
Bioblock Scientific) à une vitesse de 200 tours/minute, dans
20 un bain-marie thermostaté (25°C). Après un délai d'environ 0,5
à 30 jours, mais plus généralement de 2 à 3 jours, des billes
de couleur blanche plus ou moins sphériques se forment.
Plusieurs états intermédiaires (états fluide, puis compact)
précèdent la formation des billes. La cinétique de formation
25 des billes, dans les conditions testées, est plus lente aux pH
acides. Aux pH de 9,5 à 10,3, les phases restent compactes.

En opérant avec des concentrations d'huile de soja de 12-
24% m/m, d'eau osmosée de 70-82% m/m et de CD- α de 3,3-6% m/m,
on obtient, en 0,5 à 5 jours, des billes de 0,5 à 3 mm, et un
30 milieu de suspension clair ne présentant pas ou peu de
globules huileux.

Pour les essais ci-après, un mélange ternaire de 2,88 ml
d'huile de soja, 10 ml d'eau osmosée de pH 5,5-6, et 0,813 g
d' α -cyclodextrine a été utilisé.

Les billes obtenues sont stables (pendant au moins 3 ans) et en suspension dans une phase dispersante dont la turbidité varie. En effet, les billes préparées dans les conditions ci-dessus présentent une distribution de taille homogène et se retrouvent dans une phase dispersante claire. Les billes qui
5 présentent une distribution de taille plus hétérogène, se retrouvent dans une phase blanchâtre.

Les billes en suspension dans l'eau, séchées ou lyophilisées, peuvent être dispersées au sein d'hydrogels, par
10 exemple de Carbomer, de cellulose ou de poloxamère 407.

On notera que ces traitements, notamment leur séchage ou leur lyophilisation n'altèrent pas leurs caractéristiques, ce qui présente un intérêt pour leur conservation.

Les billes sont capables de subir d'autres opérations
15 telles que la filtration à pression normale, la centrifugation à faible vitesse, le séchage à l'étuve (les billes deviennent alors transparentes).

On rapporte sur les figures 1a-1c, les photos en microscopie électronique à balayage de la surface d'une bille
20 selon l'invention avant lyophilisation (figure 1a), d'une bille lyophilisée (figure 1b), (Gx30), et une vue de la surface (Gx625) (figure 1c). Cet examen montre une surface avec des aspérités, que les billes soient ou non lyophilisées.

La structure interne des billes a également été étudiée.
25 A cet effet, les billes en suspension dans l'eau ont subi une cryofracture et les répliques ont été observées en microscopie électronique à transmission. Comme le montrent les figures 2a et 2b, les billes ont une structure matricielle, c'est-à-dire pleine, présentant des structures globuleuses et des éléments
30 réguliers, anguleux de 30 nm environ.

Les billes sont constituées de compartiments lipophiles (huile) et hydrophiles (cyclodextrine). Les images obtenues en microscopie confocale montrent une répartition de la calcéine (marqueur fluorescent hydrophile) à la surface des billes et

une répartition sporadique du Rouge Nil (marqueur fluorescent des lipides) à la surface et à l'intérieur de ces dernières. L'analyse microscopique des milieux de suspension des billes ne met pas en évidence de présence importante de gouttelettes d'huile, montrant que l'huile est bien piégée dans le système.

La présence de nombreux cristaux pseudo-hexagonaux, de taille hétérogène allant de 10 nm à quelques microns au sein des billes a été montrée par microscopie optique (Figure 3a), confocale (figure 3b) et électronique à balayage (figure 3c). Ces cristaux ont pu être isolés par traitement à l'isopentane et mis en évidence par microscopie électronique à balayage, microscopie électronique à transmission (cryofracture, coloration négative, coupes ultrafines, diffraction des électrons) et par diffraction des rayons X aux petits et aux grands angles.

Stabilité des billes dans les milieux biologiques

Dans l'optique d'une administration des billes par voie orale de principes actifs, des essais de stabilité des billes lyophilisées et non lyophilisées ont été réalisés dans des milieux simulant les liquides digestifs mis sous agitation à 37°C (estomac milieu pH 1,2 ; intestins pH 6,8 : milieux décrits par la Pharmacopée Américaine USP XXIII).

Les billes sont stables environ 5h30 dans le milieu stomacal et environ 4h30 dans le milieu intestinal. Au-delà de ces temps, une diminution du nombre de billes et de leur taille est observée. Des résultats quasi-similaires ont été enregistrés avec les billes lyophilisées et non lyophilisées.

Exemple 2 : Encapsulation de molécules dans les billes

On opère comme décrit dans l'exemple 1, mais en utilisant comme molécules d'intérêt, des molécules actives en thérapeutique ou utilisables en cosmétique comme des pigments ou des colorants, de l'acétate de vitamine E, de la benzophénone.

On rapporte dans le tableau suivant le diamètre des billes obtenues et le temps de formation

Molécules	Concentration	Diamètre des billes	Temps de formation
Pharmacie 5-Méthoxypsoralène	0.52mg/ml huile	2 mm	2 jours
Cosmétique Acétate de vitamine E	23.4 mg/ml huile	2 mm	3 jours
Acétate de vitamine E	46.9 mg/ml huile	2 mm	4 jours
Vitamine E	23.4 mg/ml huile	2 mm	7 jours
Benzophénone	1.9 mg/ml huile	2 mm	3 jours
Marqueur Fluorescent			
Calcéine	0.3 mg/ml eau	2 mm	7 jours
Rouge Nil		2 mm	3 jours
Colorants liposolubles oxyde de chrome (vert)			3 jours
Jaune de méthyle	5.1 mg /ml huile		4 jours
Sel de cobalt (bleu)			3 jours
Mica, dioxyde de titane, oxyde de fer			5 jours
Colorants hydrosolubles Bleu de méthylène			4 jours
Divers Cacao	2.7 mg/ml huile	2.5 mm	7 jours

On constate que la présence des molécules lipophiles ou hydrophiles testées ne modifie pas les caractéristiques des billes, que ce soit leur taille ou leur temps de formation. De plus, il a été montré que 30% de l'acétate de vitamine E est encapsulé (détermination par HPLC).

Des billes renfermant des parfums, par exemple Femme® de ROCHAS, ont été également préparées.

Exemple 3: Formation des billes en présence de co-solvant

On opère comme décrit dans l'exemple 1, mais en ajoutant dans l'huile ou dans l'eau un co-solvant.

Co-solvant	Diamètre des billes	Temps de formation
Ethanol (200 microl dans 2.68 ml d'huile)	1mm	9 jours
Miglyol 810 (200 microl dans 2.68 ml d'huile)	1mm	3 jours
Glycérine 5% dans l'eau osmosée	3 mm	3 jours
Glycérine 10% dans l'eau osmosée	2 mm	3 jours
Glycérine 15% dans l'eau osmosée	1.5 mm	3 jours

REVENDICATIONS

1. Systèmes pour microencapsulation, caractérisés en ce qu'ils sont élaborés à partir de substances huileuses et de sucres, et forment un ensemble essentiellement organisé correspondant à des empilements de structures cristallines.

2. Systèmes selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils présentent une organisation en structures cristallines de type hexagonal ou pseudo-hexagonal.

3. Systèmes selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que les sucres sont des poly-et/ou des oligosaccharides, et/ou des amidons, et/ou leurs dérivés.

4. Systèmes selon la revendication 3, caractérisés en ce que les oligosaccharides sont des cyclodextrines.

5. Systèmes selon la revendication 4, caractérisés en ce qu'il s'agit de cyclodextrine α .

6. Systèmes selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les substances huileuses sont des acides gras, des mono-, di- ou tri-glycérides.

7. Systèmes selon la revendication 6, caractérisés en ce que les substances huileuses sont des huiles végétales, comme l'huile de soja, de germe de blé, d'avocat ou d'amande douce, des huiles animales, comme l'huile d'onagre, ou des huiles synthétiques ou minérales.

8. Systèmes selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que lesdites substances huileuses sont à l'état dispersé et/ou sous forme de complexes d'inclusion, par exemple avec les cyclodextrines et, en particulier, la cyclodextrine α .

9. Systèmes selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'ils renferment, en outre, une ou plusieurs substances d'intérêt.

10. Systèmes selon la revendication 9, caractérisés en ce qu'il s'agit de substances hydrosolubles ou de substances liposolubles.

11. Systèmes selon la revendication 10, caractérisés en ce que la ou lesdites substances sont thérapeutiquement actives, en particulier à faible dose.

12. Systèmes selon la revendication 10, caractérisés en ce que la ou lesdites substances sont utilisables en cosmétique.

13. Systèmes selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de billes solides à structure pleine.

14. Systèmes selon la revendication 13, caractérisés par une granulométrie du micron à plusieurs millimètres, notamment de 0,1 à 5 mm, en particulier de 0,5 à 3 mm.

15. Systèmes selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de phases compacte.

16. Systèmes selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de billes en suspension, de billes séchées ou lyophilisées, redispersées ou non dans un liquide aqueux ou non aqueux ou dans un gel.

17. Procédé de préparation de systèmes selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes

- d'addition de substances huileuses à une solution ou suspension aqueuse de sucre capable d'interagir avec lesdites substances huileuses en formant des systèmes essentiellement organisés correspondant à des empilements de structures cristallines notamment de type hexagonal ou pseudo-hexagonal ;

- d'agitation modérée du milieu, à une température de 15 à 40°C, de préférence de 18 à 37°C, plus particulièrement de 20 à 25°C, et de récupération des systèmes formés.

18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'agitation est réalisée dans des conditions de vitesse et de durée permettant d'obtenir des billes solides de structure pleine, ou une phase compacte ou fluide.

FIGURE 1A

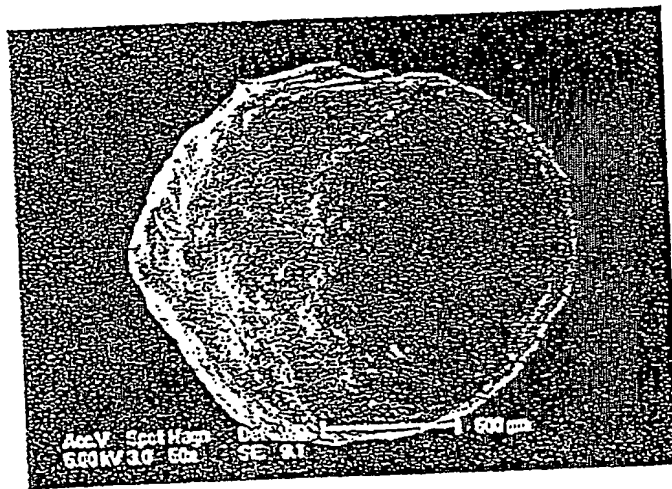


FIGURE 1B

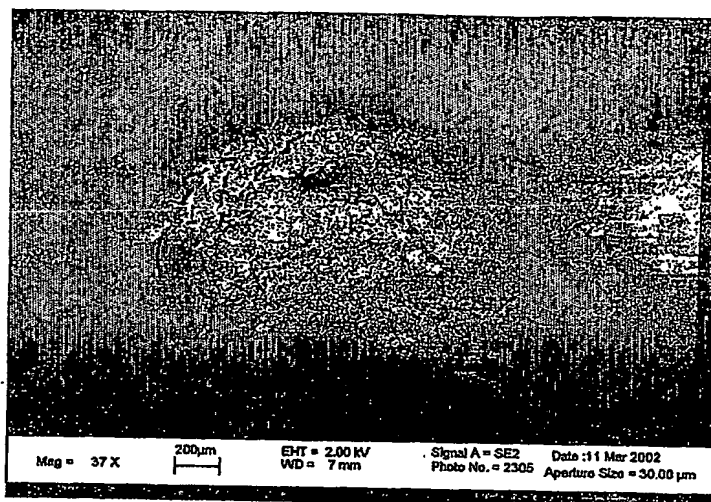


FIGURE 1C

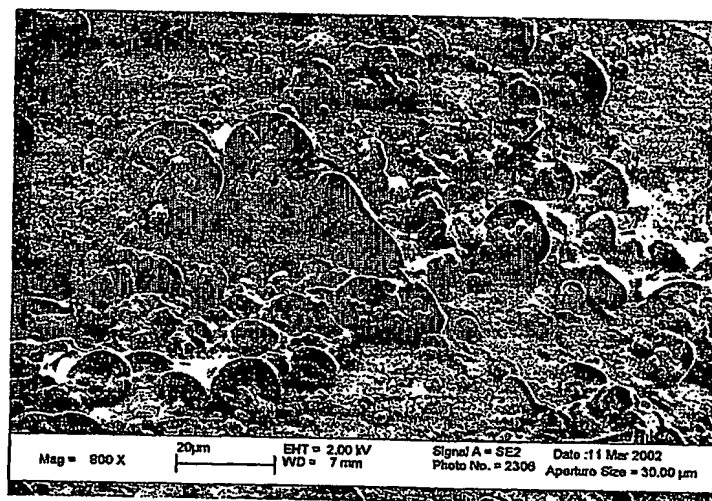


FIGURE 2B

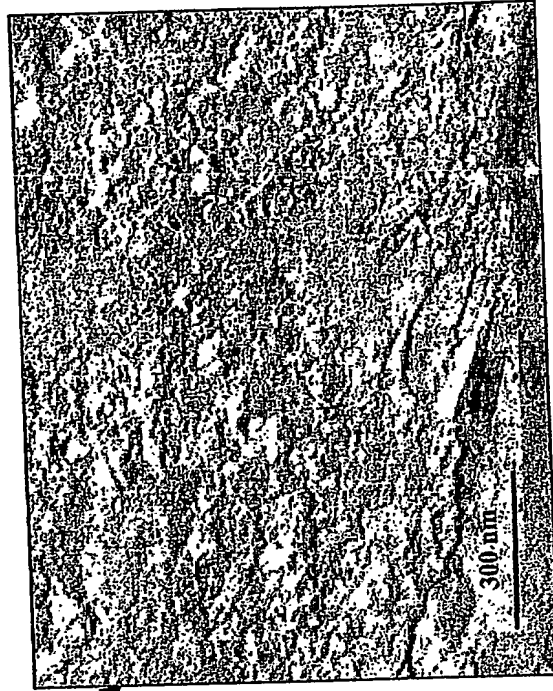


FIGURE 2A

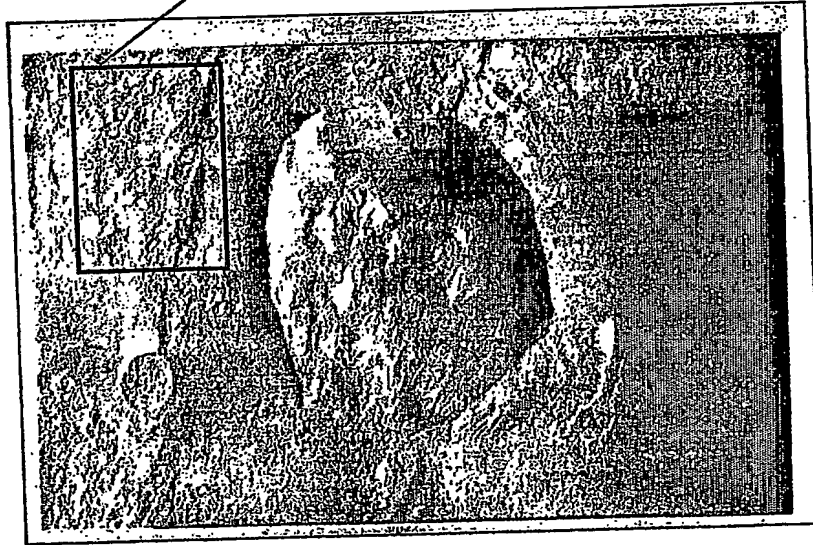


FIGURE 3A

4/4

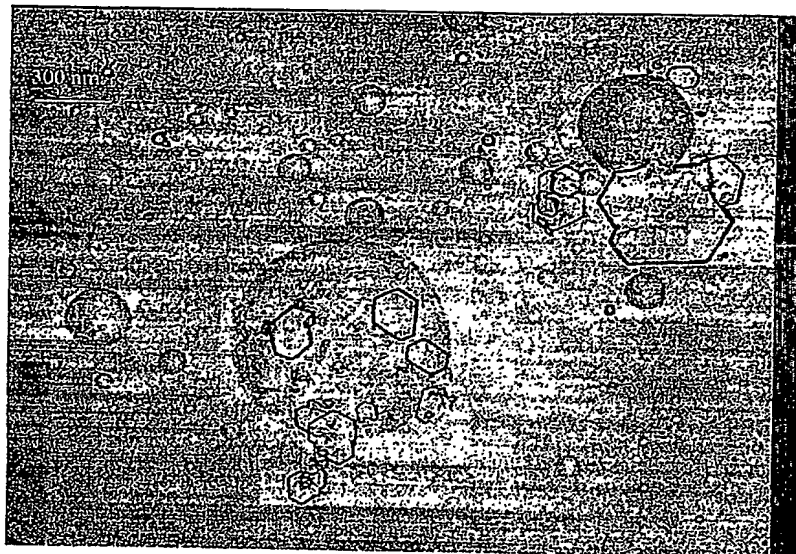


FIGURE 3B

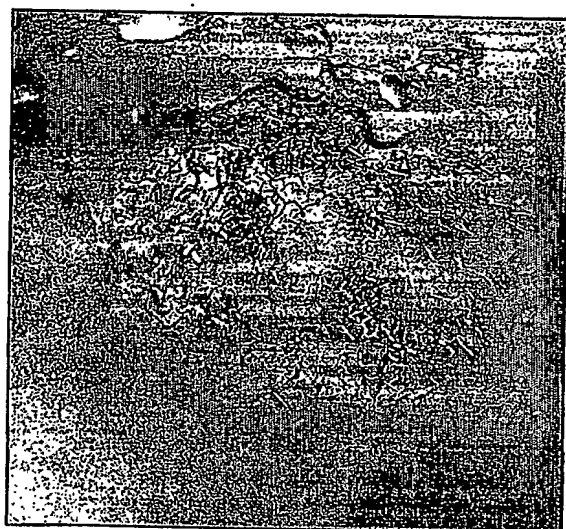
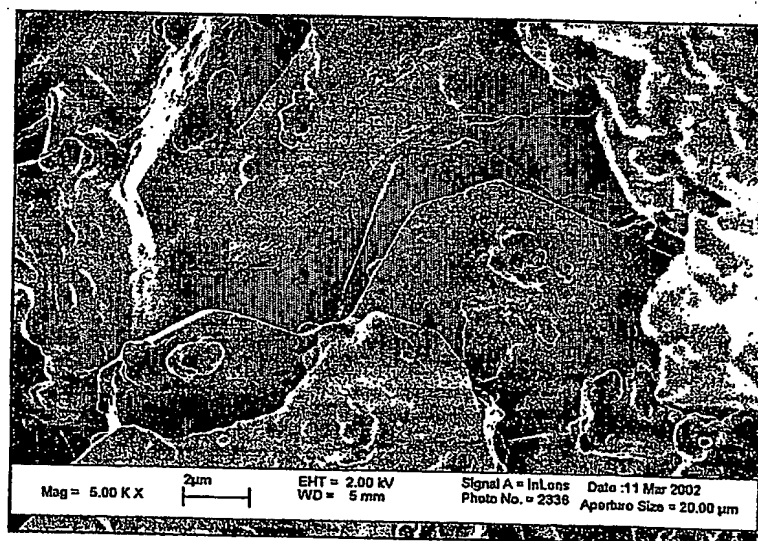


FIGURE 3C





BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235°03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1../2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 © W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		CPIAC 60.858-1745
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0300 578
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
SYSTEMES POUR MICROENCAPSULATION ET LEURS APPLICATIONS		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
C.N.R.S.		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	BOCHOT
	Prénoms	Amélie
Adresse	Rue	11 rue d'Alésia
	Code postal et ville	75014 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	ALPHANDARY
	Prénoms	Huguette
Adresse	Rue	3 rue Docteur Georges Lafosse
	Code postal et ville	92170 VANVES
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	DUCHENE
	Prénoms	Dominique
Adresse	Rue	8Bis rue Laurent Pichat
	Code postal et ville	75116 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Le 20 janvier 2003 Mandataire : Chantal PEAUCELLE n° 92-1189		

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2../2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		CP/AC 60.858-1745
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0300178
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
SYSTEMES POUR MICROENCAPSULATION ET LEURS APPLICATIONS		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
C.N.R.S.		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	FATTAL
	Prénoms	Elias
Adresse	Rue	224 rue du Faubourg Saint Antoine
	Code postal et ville	75012 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Le 20 janvier 2003 Mandataire : Chantal PEAUCELLE n° 92-1189		

PCT/FR2004/000119

